



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> :</b>  A61K 9/107, 47/28	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> WO 91/07170 <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 30. Mai 1991 (30.05.91)		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE90/00779 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 11. Oktober 1990 (11.10.90)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 39 38 030.0      13. November 1989 (13.11.89) DE  <b>(71) Anmelder:</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstr. 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE).  <b>(72) Erfinder:</b> RÖSSLING, Georg ; Oranienburger Chaussee 60 C, D-1000 Berlin 28 (DE). GÖRITZ, Detlef ; Im Wolfshorst 45, D-1000 Berlin 20 (DE). MICHEL, Hein- rich ; Seeburger Str. 5, D-1000 Berlin 20 (DE).</td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), BE (euro- päisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (euro- päisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (euro- päisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (euro- päisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></td></tr></table>			<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE90/00779 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 11. Oktober 1990 (11.10.90)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 39 38 030.0      13. November 1989 (13.11.89) DE  <b>(71) Anmelder:</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstr. 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE).  <b>(72) Erfinder:</b> RÖSSLING, Georg ; Oranienburger Chaussee 60 C, D-1000 Berlin 28 (DE). GÖRITZ, Detlef ; Im Wolfshorst 45, D-1000 Berlin 20 (DE). MICHEL, Hein- rich ; Seeburger Str. 5, D-1000 Berlin 20 (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), BE (euro- päisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (euro- päisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (euro- päisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (euro- päisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE90/00779 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 11. Oktober 1990 (11.10.90)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 39 38 030.0      13. November 1989 (13.11.89) DE  <b>(71) Anmelder:</b> SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstr. 170-178, D-1000 Berlin 65 (DE).  <b>(72) Erfinder:</b> RÖSSLING, Georg ; Oranienburger Chaussee 60 C, D-1000 Berlin 28 (DE). GÖRITZ, Detlef ; Im Wolfshorst 45, D-1000 Berlin 20 (DE). MICHEL, Hein- rich ; Seeburger Str. 5, D-1000 Berlin 20 (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), BE (euro- päisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (euro- päisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (euro- päisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (euro- päisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
<b>(54) Title:</b> METHOD OF PRODUCING AQUEOUS MIXED-MICELLE SOLUTIONS  <b>(54) Bezeichnung:</b> VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG WÄSSRIGER MISCHMICELLÖSUNGEN  <b>(57) Abstract</b>  Described is a method of producing aqueous solutions containing mixed micelles formed from lipids and salts of gallic acids and in which active substances insoluble or only slightly soluble in water may, if required, be solubilized. The method is characterized in that mixtures of (a) solutions containing, in a water-soluble organic solvent, the lipids, the free gallic acids and, optionally, the active substances which are insoluble or only slightly soluble in water and (b) solutions containing 0.05-3 equivalents, relative to the gallic acids, of bases and, optionally, isotonicizing additives and/or water-soluble active substances are prepared, the organic solvent removed by ultrafiltration, freeze-drying, vacuum distillation or reverse osmosis and the mixture thus obtained diluted, if required, with aqueous phase.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Ein Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen, enthaltend aus Lipiden und Salzen von Gallensäuren gebildete Mischmicellen, in denen gewünschtenfalls in Wasser schwer lösliche oder unlösliche Wirkstoffe solubilisiert sind, wird beschrieben, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man Mischungen aus (a) Lösungen, welche die Lipide, die freien Gallensäuren und gegebenenfalls die in Wasser schwer löslichen oder unlöslichen Wirkstoffe in einem wasserlöslichen organischen Lösungsmittel enthalten und (b) Lösungen, die bezogen auf die Gallensäuren 0,05 bis 3 Äquivalente Basen und gegebenenfalls isotonisierende Zusätze und/oder wasserlösliche Wirkstoffe enthalten, bereitet, das organische Lösungsmittel durch Ultrafiltration, Lyophilisieren, Vakuumdestillation oder Umkehrosmose entfernt und die erhaltene Mischung gewünschtenfalls mit wässriger Phase verdünnt.				

BEST AVAILABLE COPY

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	MG	Madagaskar
AU	Australien	FI	Finnland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	Frankreich	MN	Mongolei
BE	Belgien	GA	Gabon	MR	Mauritanien
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BJ	Benin	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	PL	Polen
CA	Kanada	IT	Italien	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
DE	Deutschland	LU	Luxemburg	TG	Togo
DK	Dänemark	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika

Verfahren zur Herstellung wässriger  
Mischmicellösungen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen, enthaltend aus Lipoiden und Salzen von Gallensäuren gebildete Mischmicellen, in denen gewünschtenfalls in Wasser schwer lösliche oder unlösliche Wirkstoffe solubilisiert sind.

Verfahren zur Herstellung derartiger Mischmicellösungen sind beispielsweise aus der deutschen Patentschrift 27 30 570 vorbekannt.

Bei den vorbekannten Verfahren werden die Mischmicellösungen hergestellt, indem man die Lipoide, die Salze der Gallensäuren und gegebenenfalls die in Wasser schwer löslichen oder unlöslichen Wirkstoffe in einem organischen Lösungsmittel (z.B. Ethanol) löst, und die Lösungen einengt, so daß sich an den Gefäßwänden ein Lipidfilm bildet, der mittels wässrigen Lösungen abgelöst wird. (Biochemistry 19, 1980, 602 ff und 615 ff; Naturforsch. 32c, 1977, 748 ff).

Dieses Verfahren ist aber recht aufwendig und nur mit einem erheblichen apparativen Aufwand in einen technisch nutzbaren Maßstab zu übertragen.

Neben diesem bevorzugten Verfahren ist beispielsweise aus Beispiel 3 der bereits erwähnten Patentschrift 27 30 570 ein Verfahren bekannt, bei dem man derartige Mischmicellösungen durch Mischen der Komponenten und Rühren der Mischung herstellt.

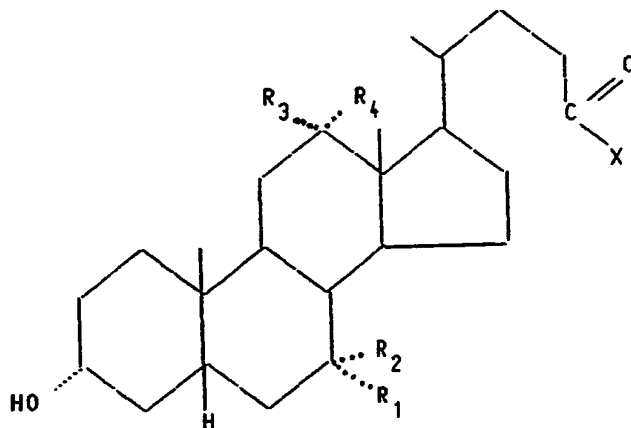
Dieses Verfahren hat aber nicht nur den Nachteil, daß es mehrere Tage dauert, sondern man erkennt bei der Nacharbeitung dieses Beispiels - ohne Wirkstoff - daß man auf diese Weise nur stark getrübe Lösungen erhält, die Mischmicellen mit einem mittleren Durchmesser von ca. 340 nm enthalten.

Klare Lösungen mit Mischmicellen von einem mittleren Durchmesser von ca. 10 nm sind auf diese Weise nicht zu erhalten.

Es wurde nun gefunden, daß man in einfacher Weise und kurzer Zeit derartig klare wässrige Lösungen von Mischmicellen mittels eines Verfahrens herstellen kann, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man Mischungen aus

- a) Lösungen, welche die Lipide, die freien Gallensäuren und gegebenenfalls die in Wasser schwer löslichen oder unlöslichen Wirkstoffe in einem wasserlöslichen organischem Lösungsmittel enthalten und
- b) Lösungen die bezogen auf die Gallensäuren 0,05 bis 3 Äquivalente Basen und gegebenenfalls isotonisierende Zusätze und/oder wasserlösliche Wirkstoffe enthalten, bereitet, das organische Lösungsmittel durch Ultrafiltration, Lyophilisieren, Vakuumdestillation oder Umkehrosmose entfernt und die erhaltene Mischung gewünschtenfalls mit wässriger Phase verdünnt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann unter Verwendung der gleichen Gallensäuren durchgeführt werden wie die vorbekannten Verfahren. Geeignete Gallensäuren sind 5 $\beta$ -Cholan-24-säure-Derivate der allgemeinen Formel



worin

$R_1$  und  $R_2$  sowie  $R_3$  und  $R_4$  gemeinsam eine Oxogruppe, zwei Wasserstoffatome oder ein Wasserstoffatom und eine Hydroxygruppe bedeuten und  $X$  eine Hydroxygruppe oder eine Gruppierung der Formel  $-NH-CH_2-CO_2H$  oder  $-NH-(CH_2)_2-SO_3H$  darstellt.

Als geeignete Gallensäuren seien beispielsweise genannt: Die Cholsäure, die Glycocholsäure, die Taurocholsäure, die Deoxycholsäure, die Glycodeoxycholsäure, die Taurodeoxycholsäure, die Chenodeoxycholsäure, die Glycochenodeoxycholsäure und die Taurochenodeoxycholsäure.

Zur Herstellung der wässrigen Mischmicelllösung werden vorzugsweise 1 bis 30 g und insbesondere 2 g bis 15 g Gallensäure pro 100 g der gegebenenfalls isotonisierende Zusätze und wasserlösliche Wirkstoffe enthaltenden wässrigen Lösung eingesetzt.

Zur Herstellung der wässrigen Mischmicellösungen können bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die gleichen Lipide verwendet werden, wie bei den vorbekannten Verfahren.

Geeignete Lipide sind beispielsweise, Monoglyceride, Sulfatide, und insbesondere Phospholipide, wie die Sphingomyeline, die Plasmalogene, die Phosphatidylcholine, die Phosphatidylethanolamine, die Phosphatidylserine, die Phosphatidylinosite und die Cardiolipine auch auch Gemische dieser Lipide (Dr. Otto-Albert Neumüller: Römpfs Chemie-Lexikon; Franck'sche Verlagshandlung, Stuttgart(DE) 2665, 3159, 3920 und 4045).

Zur Herstellung der wässrigen Mischmicellösungen werden vorzugsweise 3 bis 40 % und insbesondere 5 bis 20 % Lipoid pro 100 g der gegebenenfalls isotonisierende Zusätze und/oder wasserlösliche Wirkstoffe enthaltenden wässrigen Lösung verwendet. Das Gewichtsverhältnis zwischen Lipoid und Gallensäure beträgt vorzugsweise 0,1:1 bis 2:1 und insbesondere 0,8:1 bis 2:1.

Als Basen eignen sich zur Herstellung der wässrigen Mischmicellenlösungen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren einerseits Alkalihydroxide, wie Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und insbesondere auch Natriumhydroxid und andererseits organische Stickstoffbasen, sofern sie physiologisch unbedenkliche Salze bilden. Solche Stickstoffbasen sind beispielsweise Ammoniak, primäre, sekundäre

oder tertiäre Amine, Ethanolamin, Diethanolamin, Piperazin, Morpholin, Lysin, Ornithin, Arginin, N,N-Dimethylglucamin, das Cholin und insbesondere das N-Methylglucamin und das Trishydroxymethylaminomethan. Diese Basen werden erfindungsgemäß in einer solchen Menge angewendet, daß die Lösungen 0,05 bis 3 Äquivalente Base und insbesondere 0,5 bis 2 Äquivalente Base bezogen auf die Gallensäuren enthalten.

Geeignete wasserlösliche organische Lösungsmittel sind beispielsweise niedere Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Aceton. Diese Lösungsmittel werden vorzugsweise in einer solchen Menge angewendet, daß die resultierenden Mischungen ebenfalls Lösungen sind. Die genannten Lösungsmittel können sowohl durch Vakuumdestillation als auch durch Umkehrosmose (T.H. Meltzer, Advances in Parenteral Science 13, Filtration in the Pharmaceutical Industry Marcel, Dekker Verlag New York etc., 1. Auflage, 72-74, 483-488 und 838-854; Chem.-Ing. Tech. 61, 1989, 535-544) entfernt werden.

Wenn man das Lösungsmittel durch Lyophilisieren entfernt, ist es zweckmäßig, der Lösung zuvor 20 bis 300 mg eines Mono- oder Disaccharides, wie Glucose oder Galactose oder eines Zuckeralkohols, wie Sorbit oder Mannit zuzusetzen.

Entfernt man das Lösungsmittel durch Ultrafiltration so verwendet man zweckmäßigerweise Filter mit einer Ausschlußgröße von maximal 300000 Dalton.

Bei der Umkehrosmose, welche technisch bereits zur Wasseraufbereitung Anwendung findet, wird die zu entfernende Flüssigkeit bekanntlich über eine asymmetrische Membran entfernt, die keine Poren hat. Geeignete Membranen sind beispielsweise solche aus Polydimethylsiloxan oder Polyvinylalkohol von etwa 0,1 bis 2 µm Stärke die auf einer schwammartigen oder gewebsartigen Stützschrift aufgebracht sind. Geeignete Membranmodule sind ebenfalls Kapillar- und Rohrmodule oder auch Plattenmodule oder Spiralwickelmodule. Bezüglich der Entwicklung lösungsmittelselektiver Membranen und ihrer Wirkungsweise sei auf die bereits erwähnte Publikation in der Zeitschrift Chem. Ing. Techn. 60, 1988, 590 ff verwiesen.

Die Umkehrosmose kann nicht nur dazu verwendet werden, solche Lösungsmittel aus wässrigen Dispersionen zu entfernen, die einen höheren Dampfdruck als Wasser haben, sondern eignet sich auch zur Entfernung von Lösungsmitteln mit einem niedrigeren Dampfdruck als Wasser, wie beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Acetonitril.

Nach erfolgter Entfernung des Lösungsmittels kann man die erhaltene Mischung gewünschtenfalls mit wässriger Phase verdünnen. Hierbei kann es zweckmäßig sein, eine wässrige Phase zu verwenden, die maximal 10 ml einer neutralisierten Gallensäure und gewünschtenfalls zusätzlich noch isotonisierende Zusätze enthält.

Geeignete in Wasser schwer lösliche oder unlösliche Wirkstoffe sind vorzugsweise solche, deren Löslichkeit in Wasser bei Raumtemperatur 2 % nicht übersteigt. Solche Wirkstoffe sind beispielsweise Pflanzenschutzmittel, wie schwer lösliche Insektizide oder Herbizide und insbesondere schwer lösliche pharmazeutische Wirkstoffe.

In Wasser schwer lösliche oder unlösliche pharmazeutische Wirkstoffe folgender Wirkstoffgruppen eignen sich beispielsweise zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel:

Gestagen wirksame Steroidhormone wie beispielsweise das 13-Ethyl-17 $\beta$ -hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yl-3-on (=Levonorgestrel), das 13-Ethyl-17 $\beta$ -hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregna-4,15-dien-20yn-3-on (=Gestoden) oder das 13-Ethyl-17 $\beta$ -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20yn (Desorgestrel), Estrogen wirksame Steroidhormone wie 3-Hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17-on (=Ostron) oder 1,9-Nor-17 $\alpha$ -pregna-1,3,5(10)-trien-20yn-3,17 $\beta$ -diol (Ethinylöstradiol).

Androgen wirksame Steroidhormone wie 17 $\beta$ -Hydroxy-4-androsten-3-on (=Testosteron) und dessen Ester oder 17 $\beta$ -Hydroxy-1 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -androsten-3-on (=Mesterolon).

Antiandrogen wirksame Steroidhormone wie das 17 $\alpha$ -Acetoxy-6-chlor-1 $\beta$ ,2 $\beta$ -dihydro-3<sup>H</sup>-cyclopropa[1,2]-pregna-1,4,6-trien-3,20-dion (Cypoteronacetat).

Kortikoide wie das 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion (=Hydrocortison), das 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion (=Prednisolon), das 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnatrien-3,20-dion (=Methylprednisolon) und das 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (=Difluocortolon).

Ergoline wie der 3-(9,10-Dihydro-6-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff (=Ergolin), der 3-(2-Brom-9,10-dihydro-6-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff (=Bromergolin) oder der 3-(6-Methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff (=Tergurid).

Antihypertonika wie das 7 $\alpha$ -Acetylthio-17 $\alpha$ -hydroxy-3-oxo-4-pregnen-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton (=Spironolacton) oder das 7 $\alpha$ -Acetylthio-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -methylen-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton (=Mespirenol).

Antikoagulantia wie die 5-[Hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-2(1H)-pentalenyliden]]-pentansäure (=Iloprost).

Psychopharmaka wie das 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl-2-pyrrolidon) (=Rolipram) und das 7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (=Diazepam).

Carotinoide wie das  $\alpha$ -Carotin und das  $\beta$ -Carotin.

Fettlösliche Vitamine, wie Vitamine der Vitamin A-, Vitamin D-, Vitamin E- und Vitamin K-Gruppe.

Eine besonders bevorzugte Gruppe sind  $\beta$ -Carboline, wie sie beispielsweise in den Europäischen Patentanmeldungen 234,173 und 239,667 beschrieben sind. Als  $\beta$ -Carboline seien beispielsweise genannte der 6-Benzoyloxy-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-carbonsäure-isopropylester (=Becarnil) und der 5-(4-Chlorphenoxy)-4-methoxymethyl- $\beta$ -carbolin-3-carbonsäure-isopropylester (=Cl-Phocip).



Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten wässrigen Mischmicelllösungen können gewünschtenfalls isotonische Zusätze enthalten, um deren osmotischen Druck zu erhöhen. Geeignete Zusätze sind beispielsweise anorganische oder organische Salze oder Puffersubstanzen, wie Natriumchlorid, Phosphat-Puffer, Citrat-Puffer, Glycin-Puffer, Citrat-Phosphat-Puffer, TRIS-HCl-Puffer, Maleat-Puffer, etc. Mono- oder Disaccharide, wie Glucose, Lactose, Saccharose, Zuckeralkohole, wie Mannit, Sorbit, Xylit oder Glycerin oder wasserlösliche Polymere, wie Dextran oder Polyethylenglykol.

Diese isotonisierenden Substanzen werden üblicherweise in solchen Konzentrationen zugesetzt, daß die entstehende wässrige Mischmicelllösung einen osmotischen Druck von 5 - 1000 mosm - bei Injektionslösungen optimalerweise 300 mosm - aufweist.

Ferner können die wässrigen Mischmicelllösungen noch zusätzliche wasserlösliche Wirkstoffe enthalten, um Kombinationspräparate herzustellen. Beispiele solcher Kombinationspräparate sind Mischungen aus wasserlöslichen und fettlöslichen Vitaminen oder Präparate die neben Kortikoiden noch wasserlösliche Antibiotika enthalten.

Die Herstellung der wasserlöslichen Mischmicelllösungen erfolgt - abgesehen von den im Patentanspruch 1 aufgeführten Bedingungen mittels konventioneller Methoden, indem man die Mischungen unter kräftigem Rühren auf die im Patentanspruch 1 aufgeführten Temperaturen erhitzt.

Da die Lipide und auch einige Wirkstoffe oxidationsempfindlich sind, wird das Verfahren zweckmäßigerweise unter einer Inertgasatmosphäre, wie Stickstoff oder Argon durchgeführt und die erhaltenen wässrigen Mischmicelllösungen durch Zugabe von Antioxidantien, wie Natriumascorbat, Tocopherol oder Natriumhydrogensulfit stabilisiert.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorzug, daß es in technischem Maßstab wesentlich einfacher durchführbar ist als die vorbekannten Verfahren.

Die zu seiner Durchführung erforderlichen Verfahrensschritte Lösen, Mischen und Vakuumdestillation oder Umkehrosmose, sind technisch kontinuierlich durchführbar und wenig aufwendig. Zudem hat das erfindungsgemäße Verfahren den Vorzug, daß die thermische Belastung der Komponenten geringer ist als bei den vorbekannten Verfahren, dies insbesondere dann, wenn man zur Entfernung der Lösungsmittel das Verfahren der Umkehrosmose anwendet. Nach erfolgter Herstellung kann die erhaltene wässrige Mischmicelllösung sterilfiltriert und/oder bei 100° C bis 140° C hitzesterilisiert werden.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Beispiel 1

400 ml einer wässrigen Lösung, die 2,138 Natriumhydroxid enthält, werden in einem 2 l Rundkolben vorgelegt. Dann versetzt man sie mit 100 ml einer ethanolischen Lösung, die 45 g Phospholipid ((Phospholipon 100 L, Hersteller A. Nattermann & Cie., DE-5000 Köln) und 27,1 g Glykocholsäure enthält. Es entsteht eine klare Mischung leicht mit gelblicher Färbung und einem pH-Wert von 6,5.

Man entfernt das Ethanol durch Umkehrosmose, indem man die Lösung in einer Apparatur für die Umkehrosmose (Membra-Fil P-28. Fa. Büchi, Göppingen, Membran DRC-1000) von 500 ml auf 250 ml aufkonzentriert. Der Druck beträgt 35 bar. In einem zweiten Schritt wird das Konzentrat mit einer 3,5 mM Lösung von neutralisierter Glykocholsäure auf das Ausgangsvolumen verdünnt. Die erhaltene Mischmizellformulierung enthält danach weniger als 0,01 mg/ml Ethanol.

Die Zusammensetzung ist wie folgt:

Phospholipon: Hersteller Nattermann AG, DE-5000 Köln	90,0 mg
Glykocholsäure:	52,1 mg
Natriumhydroxid:	4,3 mg
Wasser	ad 1,0 ml
pH-Wert:	6,6

Beispiel 2

800 ml einer wässrigen Lösung mit 2,8 g Kaliumhydroxid werden mit 120 ml einer ethanolischen Lösung versetzt, die 45 g Phospholipon und 27 g Glykocholsäure enthält. Es entsteht eine klare Lösung, deren pH-Wert auf 6,5 mit 0,1 N Kaliumhydroxidlösung eingestellt wird. Zu dieser Lösung werden

18 g Sorbit gegeben und gerührt bis zur vollständigen Auflösung.

Die ethanolhaltige Mischmizelllösung wird in eine Ultrafiltrationsanlage (Amicon GmbH, DE 8510 Witten; Typ DC 2, Membran: HIP 30-20) überführt. Bei einem Membrandifferenzdruck von maximal 1 bar wird ultrafiltriert. Das Volumen des entfernten Ultrafiltrats wird kontinuierlich durch eine 10 mM neutralisierte Glykocholsäurelösung ersetzt. Beträgt das Ultrafiltratvolumen 2,5 l, wird die kontinuierliche Zuführung unterbrochen und die Mischmizelllösung von 1 l auf 500 ml aufkonzentriert.

Die Formulierung hat folgende Zusammensetzung:

Phospholipon:	88,9 mg
Glykocholsäure	58,0 mg
Kaliumhydroxid:	6,4 mg
Wasser	ad 1,0 ml
pH-Wert:	6,8

### Beispiel 3

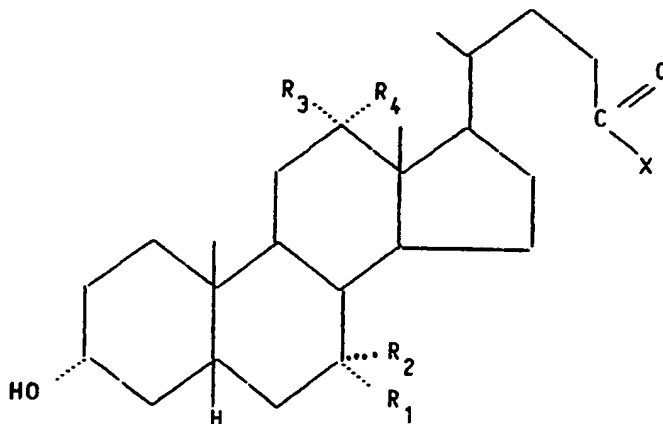
Unter den Bedingungen des Beispiels 2 wird eine Mischmizelllösung hergestellt, jedoch mit dem Unterschied, daß die wäßrige Lösung zusätzlich 50 mg Natrium EDTA und die ethanolische Lösung zusätzlich 500 mg Wirkstoff (Cl-Phocip) enthält.

Die erhaltene Mischmizellformulierung hat folgende Zusammensetzung:

Phospholipon:	89,2 mg
Glykocholsäure:	52,3 mg
Kaliumhydroxid:	6,1 mg
Cl-Phocip:	1,01 mg
Wasser	ad 1,0 ml
pH-Wert:	6,7

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen, enthaltend aus Lipiden und Salzen von Gallensäuren gebildete Mischmicellen, in denen gewünschtenfalls in Wasser schwer lösliche oder unlösliche Wirkstoffe solubilisiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß man Mischungen aus
  - a) Lösungen, welche die Lipide, die freien Gallensäuren und gegebenenfalls die in Wasser schwer löslichen oder unlöslichen Wirkstoffe in einem wasserlöslichen organischem Lösungsmittel enthalten und
  - b) Lösungen die bezogen auf die Gallensäuren 0,05 bis 3 Äquivalente Basen und gegebenenfalls isotonisierende Zusätze und/oder wasserlösliche Wirkstoffe enthalten bereitet, das organische Lösungsmittel durch Ultrafiltration, Lyophilisieren, Vakuumdestillation oder Umkehrosmose entfernt und die erhaltene Mischung gewünschtenfalls mit wässriger Phase verdünnt.
2. Verfahren zur Herstellung von Mischmicellösungen gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösungen a in derartig verdünnter Form anwendet, daß die resultierenden Mischungen ebenfalls Lösungen sind.
3. Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen gemäß Patentanspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Gallensäure ein 5 $\beta$ -Cholan-24-säure-Derivat der allgemeinen Formel



worin

$R_1$  und  $R_2$  sowie  $R_3$  und  $R_4$  gemeinsam eine Oxogruppe, zwei Wasserstoffatome oder ein Wasserstoffatom und eine Hydroxygruppe bedeuten und X eine Hydroxygruppe oder eine Gruppierung der Formel  $-NH-CH_2-CO_2H$  oder  $-NH-(CH_2)_2-SO_3H$  darstellt, verwendet.

4. Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen gemäß Patentanspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lipide Phospholipide verwendet.
5. Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen gemäß Patentanspruch 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Basen Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid verwendet.
6. Verfahren zur Herstellung wässriger Mischmicellösungen gemäß Patentanspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als in Wasser schwer lösliche oder unlösliche Wirkstoffe, in Wasser schwer lösliche oder unlösliche pharmazeutische Wirkstoffe verwendet.
7. Verwendung von gemäß Patentanspruch 6 hergestellten wässrigen Mischmicellösungen zur Herstellung von Injektionslösungen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE90/00779

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup> According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. <sup>5</sup> : A61K 9/107, A61K 47/28		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. <sup>5</sup>	A61K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
A	EP, A, 0252004 (CIBA-GEIGY AG) 7 January 1988, see page 7, example 5	1-7
A	EP, A, 0280887 (F. HOFFMANN - LA ROCHE & CO.) 7 September 1988, see column 2, line 23 - column 3, line 17; column 4, example 3	1-7
A	FR, A, 1289401 (MERCK & CO.) 1962, see page 3, left- hand column	1-7
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Δ" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
18 January 1991(18.01.91)		6 February 1991(06.02.91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 9000779

SA 40775

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 30/01/91  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0252004	07-01-88	AU-A- 7468887 JP-A- 63008339	07-01-88 14-01-88
EP-A- 0280887	07-09-88	AU-B- 599198 AU-A- 1076688 JP-A- 63201133 US-A- 4882164 ZA-A- 8800562	12-07-90 04-08-88 19-08-88 21-11-89 03-08-88
FR-A- 1289401		None	



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 90/00779

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. <sup>5</sup> A 61 K 9/107, A 61 K 47/28		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. <sup>5</sup>	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b>		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. 13
A	EP, A, 0252004 (CIBA-GEIGY AG) 7. Januar 1988 siehe Seite 7, Beispiel 5  --	1-7
A	EP, A, 0280887 (F. HOFFMANN - LA ROCHE & CO.) 7. September 1988 siehe Spalte 2, Zeile 23 - Spalte 3, Zeile 17; Spalte 4, Beispiel 3  --	1-7
A	FR, A, 1289401 (MERCK & CO.) 1962 siehe Seite 3, Linke Spalte  -----	1-7
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
18. Januar 1991		- 6. 02. 91
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		<div style="display: inline-block; border: 1px solid black; padding: 2px;">M. PEIS</div> <div style="display: inline-block; margin-left: 20px; font-family: cursive;">M. Peis</div>

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9000779  
SA 40775

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 30/01/91  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0252004	07-01-88	AU-A- 7468887 JP-A- 63008339	07-01-88 14-01-88
EP-A- 0280887	07-09-88	AU-B- 599198 AU-A- 1076688 JP-A- 63201133 US-A- 4882164 ZA-A- 8800562	12-07-90 04-08-88 19-08-88 21-11-89 03-08-88
FR-A- 1289401		Keine	

EPO FORM PM73

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPIC,**